



## Newsletter numero 98 del 01.04.2012

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

### Sommario

- Terapia sostitutiva con cerotti che rilasciano nicotina in gravidanza: uno studio randomizzato
- Terapia sostitutiva a base di nicotina durante la gravidanza e rischio di colica infantile
- Efficacia del trattamento combinato di cabergolina e basse dosi di pegvisomant nell'acromegalia in fase attiva: uno studio clinico prospettico
- Durata del trattamento con inibitori selettivi del reuptake della serotonina tra bambini e adolescenti in Finlandia: studio dal registro nazionale
- Ulipristal *versus* placebo nel trattamento della fibromatosi uterina prima dell'intervento chirurgico: lo studio PEARL I (PGL4001 [Ulipristal Acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata)
- Effetti antiipertensivi e metabolici della combinazione sartani+diuretici in pazienti ipertesi e diabetici di etnie diverse
- Confronto fra l'utilizzo di fidaxomicina<sup>o</sup> e vancomicina per il trattamento dell'infezione da Clostridium difficile in Europa, Canada e Stati Uniti: un *trial* in doppio cieco, controllato, randomizzato e di non inferiorità
- Dutasteride\* nella gestione del cancro prostatico localizzato: lo studio REDEEM randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato

### **- Dispositivi medici in evidenza -**

- Definire l'innovazione degli interventi terapeutici: un documento dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)
- Regolamentazione dei dispositivi medici negli Stati Uniti e in Unione Europea
- Prima valutazione nell'uomo di un microchip per la somministrazione di farmaci controllabile via wireless

**Terapia sostitutiva con cerotti che rilasciano nicotina in gravidanza: uno studio randomizzato**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Fumare nel corso della gravidanza è la principale causa di morbilità e di mortalità tra le madri e i bambini. Smettere di fumare è un obiettivo che migliora gli *outcome* delle nascite e che le donne incinte possono raggiungere grazie all'aiuto di una terapia comportamentale. Ad oggi rimane incerta l'evidenza che i medicinali capaci di aumentare la frequenza di cessazione dal fumo tra le donne non in gravidanza siano altresì efficaci nelle gestanti. In particolare, gli studi disponibili sulla terapia sostitutiva con la nicotina nel corso della gravidanza sono troppo piccoli per poter valutare in modo definitivo la sua efficacia e sicurezza.

Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato contro placebo e a gruppi paralleli, ha valutato nel corso della gravidanza l'efficacia e la sicurezza della terapia sostitutiva con cerotti che rilasciano nicotina per l'astinenza prolungata dal fumo.

Tra maggio 2007 e febbraio 2010 sono state reclutate gestanti (età 16-50 anni) alla settimana 12-24 di gravidanza, propense a stabilire una data in cui smettere di fumare, fumatrici prima della gravidanza di  $\geq 10$  sigarette/giorno, in quel momento di  $\geq 5$  sigarette/giorno e con concentrazione della CO esalata  $\geq 8$  ppm. Le partecipanti sono state reclutate in 7 cliniche prenatali nell'East Midlands (Inghilterra) e presso i servizi locali per la cessazione dal fumo. Criteri di esclusione sono stati: l'evidenza di malformazioni fetali maggiori, l'incapacità a fornire il consenso informato, la dipendenza dall'alcool o da altre sostanze, la presenza di contrindicazioni alla terapia sostitutiva con la nicotina. All'arruolamento, le ostetriche coinvolte nello studio hanno fornito la prima sessione della terapia comportamentale; le partecipanti hanno deciso la data in cui avrebbero smesso di fumare (entro le successive 2 settimane), sono state randomizzate al gruppo terapia sostitutiva con nicotina (gruppo nicotina) o a quello placebo e sono state rifornite della quantità necessaria per 4 settimane di terapia con cerotti transdermici che rilasciano nicotina (15 mg/16 h) o quelli placebo (identici a quelli rilascianti nicotina), che sono stati applicati dal primo giorno di astinenza dal fumo. In aggiunta alla prima sessione di terapia comportamentale, le ostetriche ne hanno fornito altre tre, contattando le partecipanti via telefono: la prima il giorno dell'inizio dell'astinenza, la seconda dopo 3 giorni e l'ultima dopo 4 settimane. Dopo un mese, le partecipanti in astinenza (concentrazione di CO esalata  $< 4$  ppm) sono state rifornite della quantità di cerotti per le successive 4 settimane e hanno usufruito di un'ulteriore colloquio diretto di supporto con le ostetriche. Al basale sono stati raccolti campioni di saliva per la misurazione della concentrazione della cotinina e sono stati registrati il punteggio sullo *Heaviness of Smoking Index*<sup>1</sup>, l'età, l'altezza, il peso, la razza o il gruppo etnico di appartenenza, il numero di settimane di gestazione, il numero di sigarette fumate al giorno prima della gravidanza, lo *status* di fumatore del partner, l'età al termine della scuola, il numero di gravidanze, l'uso pregresso di terapie sostitutive con nicotina nel corso l'attuale gravidanza. A un mese, le ostetriche hanno contattato telefonicamente le partecipanti per avere informazioni sul loro *status* di fumatrici, sull'uso dei cerotti in studio, di qualsiasi altra terapia sostitutiva con nicotina al di fuori dello studio, e sul ricorso a ulteriori interventi di terapia comportamentale. Quando sono state ricoverate in ospedale per il parto, o entro il più breve tempo possibile, le ostetriche hanno nuovamente accertato lo *status* di fumatrici delle partecipanti e hanno chiesto loro le informazioni relative all'uso dei cerotti in studio (e delle terapie di sostituzione con nicotina non in studio). Durante i colloqui sono state raccolte le informazioni sugli eventi avversi. Inoltre, sono state esaminate le cartelle cliniche: mensilmente per ricercare le registrazioni degli eventi avversi e dopo il parto per ricavare dati sugli *outcome* materni e del neonato. L'*outcome* primario è stata l'astinenza dal fumo tra la data di cessazione e quella del parto, riferita dalle partecipanti e validata al momento del parto sulla base della misurazione della concentrazione della CO esalata ( $< 8$  ppm) e della concentrazione della cotinina nella saliva ( $< 10$  ng/ml). Sono state consentite temporanee e brevi recidive (fino a 5 sigarette in totale o fino a 5 occasioni). Gli *outcome* secondari hanno compreso l'astinenza dal fumo riportata dalle partecipanti a un 1 mese, al parto, al parto con validazione, sia a un mese sia al parto, e l'astinenza validata per  $> 24$  h prima del parto. Gli *outcome* della nascita hanno

compreso la morte del feto a <24 settimane di gestazione, la morte del feto a ≥24 settimane di gestazione, la morte neonatale (tra la nascita e l'età di 28 giorni), la morte neonatale tardiva (all'età 29 giorni-2 anni), il peso del neonato alla nascita, il punteggio Apgar a 5 min dalla nascita, il pH del sangue arterioso del cordone ombelicale, l'età gestazionale alla nascita, le emorragie intraventricolari, l'enterocolite necrotizzante, le convulsioni neonatali, le anomalie congenite, la morte della madre, le modalità del parto e l'ipertensione (>140/90 mm Hg, misurate in ≥2 occasioni nel corso delle cure prenatali di *routine*), il ricovero presso un'unità di terapia intensiva neonatale e l'interruzione della gravidanza per ragioni note.

Delle 2410 donne che hanno dimostrato interesse verso lo studio, 1050 sono state randomizzate: 521 al gruppo nicotina e 529 a quello placebo. Al basale, le caratteristiche delle partecipanti sono state simili tra i due gruppi: età circa 26 anni, età gestazionale 16,3 settimane, bianche britanniche 97%, età al termine dell'istruzione a tempo pieno 16 anni. Le donne arruolate sono risultate forti fumatrici: circa 1/3 accendeva la prima sigaretta entro 5 min dal risveglio (oltre la metà entro 15 min), la mediana delle sigarette fumate al giorno prima della gravidanza è stata 20, dopo la randomizzazione 14, la mediana della concentrazione di cotinina è risultata 122 ng/ml.

Al primo mese, l'81,5% delle partecipanti ha fornito i dati richiesti, al momento del parto il 93,4%. Al primo mese, le percentuali di non fumatrici (*status validato*) sono state 89% nel gruppo nicotina e 85% in quello placebo; al momento del parto, rispettivamente 89% e 92%. Le percentuali della *compliance* sono state basse in entrambi i gruppi. Al primo mese hanno dichiarato di aver usato i trattamenti assegnati solo il 7,2% delle donne nel gruppo nicotina e il 2,8% in quello placebo. Al momento del parto la percentuale di donne in astinenza prolungata validata sono state il 9,4% nel gruppo nicotina e il 7,6% in quello placebo (OR per l'astinenza con la terapia sostitutiva con nicotina 1,26; IC 95% 0,82-1,96). I valori per l'astinenza prolungata non validata sono stati leggermente superiori, ma ancora non significativamente diversi (rispettivamente, 12,5% e 9,3%; OR 1,40; IC 95% 0,94-2,07). La frequenza di astinenza validata a un mese è risultata maggiore nel gruppo nicotina (21,3%) rispetto a quello placebo (11,7%; OR 2,05; IC 95% 1,46-2,88). Gli *outcome* della nascita sono risultati simili tra i gruppi. È stato rilevato, tuttavia, un maggior ricorso al parto cesareo nel gruppo nicotina rispetto a quello placebo (20,7% vs 15,3%; OR 1,45; IC 95% 1,05-2,01).

I risultati dimostrano che l'aggiunta di cerotti che rilasciano nicotina alla terapia comportamentale di supporto alle donne in gravidanza che intendono smettere di fumare non aumenta la frequenza di astinenza dal fumo al momento del parto e il rischio di gestazioni o outcome della nascita avversi. Le basse percentuali della compliance hanno sostanzialmente limitato la valutazione della sicurezza del trattamento.

Questi risultati suggeriscono la necessità di revisionare le linee guida per smettere di fumare nel corso della gravidanza, che dovrebbero incoraggiare il ricorso ai soli interventi per i quali sussiste una sicura evidenza: nello specifico, la terapia comportamentale di supporto.

**Parole chiave:** cerotti di nicotina, gravidanza, studio randomizzato in doppio cieco.

**Riferimento bibliografico:**

Coleman T et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *NEJM* 2012;366:808-18.

<sup>1</sup>*Lo Heaviness of Smoking Index misura la dipendenza da nicotina su una scala da 0 a 6 con valori maggiori per una dipendenza più severa.*

**Terapia sostitutiva a base di nicotina durante la gravidanza e rischio di colica infantile**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La colica infantile colpisce quasi il 10% dei neonati. L'esposizione pre-natale al fumo di tabacco rappresenta un fattore di rischio per la colica infantile, ma non è chiaro se sia la nicotina a determinare questa associazione. Negli ultimi anni l'uso di terapie sostitutive a base di nicotina

(NRT), si è dimostrato efficace per la cessazione dell'abitudine al fumo. Tuttavia, l'impiego di queste terapie in gravidanza deve essere studiato per possibili effetti sul feto, tra i quali l'aumento del rischio di colica infantile.

Gli autori di questo studio hanno valutato l'associazione tra l'uso in gravidanza di terapie sostitutive a base di nicotina, rispetto al fumo di sigaretta, e l'insorgenza di colica infantile nella prole.

Lo studio basato su dati provenienti dal *Danish National Birth Cohort* (DNBC), è stato condotto su una coorte nazionale di donne in gravidanza reclutate dal 1996 al 2002. Circa il 50% delle gestanti è stata invitata dal proprio medico ad aderire alla coorte alla prima visita prenatale e circa il 60% di queste ha partecipato allo studio. La coorte iniziale comprendeva 101042 gestanti.

Alcuni parametri come le esposizioni alla nicotina durante la gravidanza, lo stato di salute della madre, la storia medica e ostetrica, lo stile di vita e dieta, il lavoro e le condizioni di vita, lo stress psicologico, e lo stato socio-economico, sono stati valutati tramite due interviste telefoniche rispettivamente alla 17° e 32° settimana gestazionale. A sei mesi di vita del neonato, è stata effettuata un'altra intervista relativa all'ultima parte della gravidanza ed in particolare al comportamento, allo sviluppo, alla nutrizione del neonato, alla frequenza e durata degli episodi di pianto. L'esposizione alla nicotina è stata definita dall'abitudine al fumo di sigaretta o dal ricorso a NRT durante la gravidanza. Durante l'intervista condotta nel 2° trimestre di gravidanza, è stata verificata l'abitudine al fumo e l'uso di NRT. Il questionario prevedeva le seguenti domande: "Ha fumato durante la gravidanza?" e "Ha utilizzato prodotti a base di nicotina quali gomme, cerotti o inalatori durante la gravidanza?" Combinando le risposte delle madri (sì/no) di entrambi le domande, sono state create 4 categorie: utilizzatrici di NRT, fumatrici, fumatrici che usano NRT (combinazione) e non-esposte. Il fumo di sigaretta è stato riportato in base al numero di sigarette fumate in una settimana o in un giorno, e le donne che utilizzavano altri tipi di tabacco (n=15) hanno riportato il numero di pipe/sigari fumati in un giorno, che era convertito nel numero di sigarette in base alle stime del contenuto di nicotina. Alle utilizzatrici di NRT è stato chiesto se usavano gomme, cerotti o inalatore da soli o in combinazione. Durante il periodo di studio erano disponibili in Danimarca gomme di nicotina (2 - 4 mg), cerotti a 16 e 24 ore, inalatori (10 mg), compresse (1 e 2 mg), spray nasale (0,5 mg per dose) e compresse sublinguali (2 e 4 mg). I dati delle interviste del 2° e 3° trimestre sono stati utilizzati per identificare solo le utilizzatrici NRT che continuavano ad essere non fumatrici almeno fino al 3° trimestre. Nell'intervista post-partum è stato valutato solamente il fumo di sigaretta nel periodo post-natale per l'analisi secondaria.

L'insorgenza di colica infantile è stata riportata dalle madri durante l'intervista a 6 mesi dal parto, e l'identificazione dei casi era basata sul criterio di Wessel modificato: pianto parossistico o irritabilità per più di 3 ore al giorno, per più di 3 giorni a settimana. Poiché alcuni neonati avevano avuto più di un periodo con pianto parossistico e irritabilità, la loro prima manifestazione di pianto parossistico doveva essere insorta prima dei 3 mesi di vita. L'irritabilità o il pianto incontrollabile non sono stati associati all'eruzione di denti o a qualsiasi patologia riconosciuta. Per ciascun periodo riportato, sono state poste alcune domande alle madri: "Per quante ore complessivamente lui/lei ha episodi di irritabilità/pianto durante le 24 ore?" e "Quanti giorni a settimana lui/lei ha avuto episodi di irritabilità/pianto per più di 3 ore durante le 24 ore?" Gli episodi di colica infantile sono stati definiti come variabile binaria di esito utilizzando una regressione logistica, con esposizione prenatale al fumo di sigaretta o a NRT come variabili indipendenti.

Tra tutte le pazienti arruolate, 66823 avevano completato entrambe le interviste, con una valutazione sull'uso della nicotina in gravidanza e sui sintomi di colica infantile nella prole. Un totale di 46660 neonati (73,9%) non erano esposti alla nicotina durante la gravidanza; 207 (0,3%) erano esposti a NRT, 15016 (23,8%) erano esposti al fumo di sigaretta e 1245 (2,0%) ad entrambi. Un totale di 4974 (7,9%) neonati sono risultati idonei ai criteri modificati per la colica infantile. L'esposizione prenatale alla nicotina è stata associata ad un rischio elevato di colica infantile nella prole. In confronto ai non esposti, le utilizzatrici di NRT avevano un *odds ratio* aggiustato (OR) di 1,6 e un IC 95% di 1,0-2,5;  $p=0,03$ , le fumatrici avevano OR 1,3 (IC 95% 1,2-2,4), e le donne che fumavano e utilizzavano NRT avevano un OR di 1,6 (IC 95%

1,3-1,9). Il fumo di sigaretta dei partner non era associato a colica infantile dopo aggiustamento per esposizione a nicotina [OR 1,1 (IC 95% 1,0-1,1;p=0,10)].

L'esposizione alla nicotina con NRT durante la gravidanza è stata associata ad un aumento del rischio di colica infantile della stessa entità rispetto al fumo di sigaretta. Questo indica che la nicotina può essere la componente nel fumo di tabacco, responsabile dell'aumento del rischio di colica infantile. Alcune delle associazioni osservate tra NRT e colica infantile potrebbero essere dovute alle esposizioni al fumo di tabacco non riportate tra le utilizzatrici.

I dati di questo studio indicano che la nicotina può ricoprire un ruolo fondamentale nell'associazione tra l'esposizione pre-natale al fumo di tabacco e l'insorgenza di colica infantile.

Un ruolo causale nella patogenesi della colica infantile è biologicamente plausibile. La nicotina causa vasocostrizione nel sistema gastrointestinale e aumenta la secrezione di serotonina dalle cellule intestinali cromaffini, stimolando la motilità e la secrezione gastrointestinale.

Questo studio non giustifica la controindicazione all'uso di NRT nelle donne che non riescono a smettere di fumare in gravidanza, ma richiede ulteriori studi sulla sicurezza degli NRT in gravidanza.

**Parole chiave:** colica infantile, fumo, terapia sostitutiva a base di nicotina

#### Riferimenti bibliografici

Milidou I et al. Nicotine replacement therapy during pregnancy and infantile colic in the offspring. *Pediatrics* 2012; 129:e652-e658.

### Efficacia del trattamento combinato di cabergolina e basse dosi di pegvisomant nell'acromegalia in fase attiva: uno studio clinico prospettico

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il pegvisomant è un antagonista del recettore del GH (*Growth Hormone*), ritenuto un farmaco efficace nel trattamento dell'acromegalia resistente al trattamento in quanto è in grado di normalizzare l'IGF-1 (*insulin-like growth factor*) nel 97% dei pazienti con acromegalia ad un dosaggio medio di 15-20 mg/d, somministrato una volta a settimana. Tuttavia, il costo elevato ne ha limitato l'utilizzo. La cabergolina è un agonista dopaminergico derivato dell'ergot in grado di normalizzare l'IGF-1 e ridurre i livelli sia di IGF-1 che di GH nel 20-30% dei pazienti con acromegalia. La cabergolina è un farmaco orale, ben tollerato, poco costoso, prevede una somministrazione settimanale ed è spesso usata in combinazione con analoghi della somatostatina (SSA). Tuttavia, non è indicata per il trattamento dell'acromegalia e l'assenza di studi randomizzati controllati rende difficile definire un algoritmo terapeutico. Studi iniziali suggeriscono che una combinazione di pegvisomant e SSA potrebbe essere più conveniente rispetto al pegvisomant in monoterapia, tuttavia tale combinazione potrebbe determinare un deterioramento della tolleranza glucidica. Non sono riportati studi sull'utilizzo combinato di pegvisomant e agonisti dopaminergici; questa combinazione ha il potenziale di essere più conveniente senza effetti sul metabolismo glucidico.

Studiare l'efficacia di cabergolina in monoterapia e in combinazione con pegvisomant a basse dosi sul controllo dei livelli sierici di IGF-1 in pazienti con acromegalia attiva

Lo studio è multicentrico, prospettico, in aperto ed ha coinvolto 5 centri nel Regno Unito. Sono stati arruolati 24 pazienti con acromegalia con i seguenti criteri di inclusione: età >18 anni, elevati livelli di IGF-1 in assenza di trattamento o dopo sospensione di agonisti dopaminergici o SSA. I pazienti hanno iniziato una fase di trattamento con cabergolina per 16 settimane alla dose iniziale di 0,5 mg 2 volte/settimana con aumento della dose a 1 mg 2 volte/settimana dopo la 6° settimana se l'IGF-1 rimaneva elevato; la dose è stata ulteriormente aumentata a 0,5 mg/die se l'IGF-1 risultava ancora elevato alla 12° settimana. Alla 18° settimana, al trattamento in corso con cabergolina è stato aggiunto il pegvisomant 10 mg/die. Alla 30°

settimana è stato interrotto il trattamento con cabergolina e continuato il pegvisomant 10 mg/die in monoterapia per 12 settimane. Alle settimane 0 e 12 è stato eseguito uno scan della composizione corporea tramite DXA (*dual energy x-ray absorptiometry*). L'*end-point* primario è rappresentato dalle differenze nei livelli di IGF-1. Alle settimane 0, 4, 10, 18, 30 e 42 sono stati misurati: IGF-1, GH, glucosio, emoglobina glicosilata, prolattina e assetto lipidico. Ogni 4 settimane sono stati monitorati: funzioni vitali, glicemia a digiuno, indici di funzionalità epatica (LFT, *liver function test*; alanina aminotrasferasi, aspartato aminotrasferasi, fosfatasi alcalina e gamma-GT) ed è stato completato il questionario AcroQoL (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire*)\*. Alle settimane 0, 18, 30 e 42 è stato praticato un test di tolleranza orale al glucosio. Durante lo studio, le decisioni riguardanti i dosaggi di cabergolina sono state basate sulla misurazione centralizzata di IGF-1. Dei 24 pazienti arruolati, 19 hanno completato lo studio, 2 hanno interrotto lo studio per mancata percezione di benefici e 1 e 2 pazienti hanno mostrato, rispettivamente, alterazione del LFT e moderati sintomi depressivi in trattamento con cabergolina in monoterapia. L'aumento della dose di cabergolina alla 18° settimana non ha determinato una riduzione significativa di IGF-1 [IGF-1 medio, 454±219 ng/ml (1,8±0,7 x ULN) al basale vs. 389±192 ng/ml (1,6±0,4 x ULN) alla 18° settimana], sebbene 2 pazienti (11%) hanno raggiunto livelli di IGF-1 entro il range di riferimento di 0,5 mg/dl. Alla 30° settimana, dopo 12 settimane di trattamento combinato con cabergolina e basse dosi di pegvisomant (10 mg 1 volta/die), i livelli di IGF-1 si sono ridotti significativamente [IGF-1 medio, 229±101 ng/ml (0,95±0,4 x ULN); p<0,001], e 13 pazienti hanno raggiunto un livello di IGF-1 entro in range di riferimento. Dopo l'interruzione del trattamento con cabergolina, 12 settimane di trattamento con pegvisomant in monoterapia hanno determinato un incremento dei livelli di IGF-1 [alla settimana 42 IGF-1 medio, 305±177 ng/ml (1,2±0,5 x ULN); P=0,002], e solo 5 pazienti (26%) hanno mantenuto i livelli di IGF-1 entro il range di riferimento. I livelli di GH dopo la terapia con cabergolina in monoterapia o in combinazione sono rimasti invariati (6,7±12,5 ng/ml al basale vs. 2,6±2,3 ng/ml alla 18° settimana e 7,1±8,6 ng/ml alla 30° settimana). L'interruzione del trattamento con cabergolina ha determinato un incremento dei livelli di GH (11,9±18,5 ng/ml) che sono risultati significativamente più alti rispetto al basale (p=0,006) o al trattamento con cabergolina in monoterapia (p=0,002). Tra i due differenti trattamenti non è stata evidenziata una differenza significativa nelle concentrazioni sieriche di pegvisomant [3811±4888 ng/ml (cabergolina + pegvisomant) vs. 3484±4877 ng/ml (pegvisomant)]. In 2 pazienti i livelli sierici di pegvisomant non sono stati rilevabili alla 42° settimana ed entrambi i pazienti avevano bassi livelli già alla 30° settimana (129 e 456 ng/ml); un paziente ha invece presentato concentrazioni sieriche di pegvisomant 14 volte più elevate alla 40° settimana rispetto alla 30°. Solo un paziente ha presentato al basale, livelli sierici di prolattina al di sopra del range di riferimento (2264 mU/l; range di riferimento, 45-619 mU/l). Questo paziente ha raggiunto un IGF-1 entro il range di riferimento con il trattamento con cabergolina (0,5 mg/d) da sola, e un decremento della prolattina a 295 mU/l alla 18° settimana. Complessivamente, le concentrazioni sieriche di prolattina sono risultate significativamente ridotte alla 18° settimana dopo la titolazione della dose di cabergolina [media (range), 52,5 (0-2264) mU/l al basale vs. 2,5 (0-295) mU/l alla settimana 18: P=0,001]. Le concentrazioni di prolattina sono cambiate dopo 12 settimane di trattamento combinato di pegvisomant e cabergolina [2 (0-690) mU/l], ma la sospensione di cabergolina alla 30° settimana ha determinato un incremento della prolattina sierica alla 42° settimana [13 (1-991) mU/l; p<0,001]. È stato osservato un piccolo ma significativo incremento del peso corporeo con la terapia combinata (93±24 alla settimana 30 vs. 91±22 kg al basale; p<0,05). Complessivamente non sono state evidenziate differenze significative nei profili glucidico e lipidico tra i differenti regimi terapeutici, tuttavia, al basale 7 pazienti presentavano già alterata tolleranza ai carboidrati o diabete mellito al test di tolleranza orale al glucosio, comparati con 3 in terapia con cabergolina da sola, 3 in terapia combinata e 4 in terapia con pegvisomant da solo. Non sono state evidenziate differenze significative nella massa grassa, magra o nella percentuale di grasso dopo il trattamento. La valutazione della qualità della vita tramite il questionario AcroQoL non ha dimostrato differenze tra i gruppi di trattamento [AcroQoL score, 69±17 (settimana 0), 71±18 (settimana 18), 72±18 (settimana 30), e 74±18 (settimana 42)]. Per quanto riguarda gli eventi avversi seri, durante il trattamento con 1 mg di cabergolina 2 volte/settimana un paziente ha presentato un aumento delle transaminasi che ne ha determinato l'esclusione dallo studio; tuttavia, tale aumento si è verificato 1 mese dopo un intervento in elezione di colecistectomia laparoscopica

per calcolosi biliare, per cui è stato correlato con il trattamento antibiotico postoperatorio con risoluzione 1 mese dopo l'interruzione di antibiotici e cabergolina. Un paziente ha sviluppato un'infezione del tratto respiratorio inferiore alla 40° settimana ed ha necessitato di ricovero ospedaliero. Nessun altro evento avverso serio è stato correlato ai farmaci in studio.

La combinazione di un trattamento con cabergolina e basse dosi di pegvisomant è risultata più efficace nel ridurre i livelli di IGF-1 rispetto a cabergolina e pegvisomant (10 mg) in monoterapia. Comparata con l'associazione pegvisomant e SSA, la terapia con cabergolina e basse dosi di pegvisomant presenta diversi vantaggi: la cabergolina è ben tollerata, può essere assunta per via orale ed è meno costosa rispetto alla SSA; cabergolina e pegvisomant hanno il potenziale di poter essere assunte 1 o 2 volte a settimana, inoltre l'uso combinato può ridurre la necessità di incrementare la dose di pegvisomant, riducendo significativamente il costo del trattamento dell'acromegalia.

In pazienti con acromegalia attiva, il trattamento combinato con cabergolina e pegvisomant è il più efficace nel ridurre i livelli di IGF-1 rispetto al trattamento con cabergolina e pegvisomant in monoterapia.

**Parole chiave:** cabergolina/pegvisomant, acromegalia, studio multicentrico prospettico.

**Conflitti di interesse:** Lo studio è stato supportato da Pfizer. Due autori hanno avuto finanziamenti e/o sono consulenti di Pfizer.

#### Riferimenti bibliografici

Higham CE et al. Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan 25.

#### Note

\*AcroQoL (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire*): questionario per valutare la qualità della vita di pazienti affetti da acromegalia utilizzato nel corso di trial clinici e per il monitoraggio di routine. Il questionario AcroQoL è affidabile, malattia-specifico e in grado di distinguere tra diversi stati di remissione di malattia nei pazienti con acromegalia.

### Durata del trattamento con inibitori selettivi del reuptake della serotonina tra bambini e adolescenti in Finlandia: studio dal registro nazionale

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono i farmaci antidepressivi maggiormente utilizzati tra bambini e adolescenti. Sono prescritti per disturbi depressivi, ansia, bulimia nervosa, disturbi ossessivo-compulsivi, attacchi di panico, stress post-traumatico e fobie sociali. Tuttavia esistono solo pochi studi che hanno valutato la durata del trattamento con SSRI tra i bambini e gli adolescenti. Le linee guida degli USA, Gran Bretagna e Finlandia indicano che il trattamento dovrebbe essere protratto per 6-12 mesi e ciò è supportato da studi osservazionali condotti, però, negli adulti, mentre sono disponibili solo pochi dati riguardanti i fattori associati alla durata del trattamento nei bambini e negli adolescenti.

Lo scopo dello studio è stato valutare la durata del trattamento con SSRI nei bambini e negli adolescenti in Finlandia, e analizzare l'associazione tra la durata e l'età, il sesso, il principio attivo, la stagione di inizio ed il rimborso.

È stato condotto utilizzando i dati del *Finnish National Prescription Register*, che contiene le registrazioni di tutti i farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale finlandese. Il registro raccoglie il 91-99% dei dati di consumo di SSRI nel periodo 1999-2005. I dati registrati contenevano la data di nascita, il genere, la data di dispensazione di ciascuna prescrizione e il numero di confezioni dispensate. Gli antidepressivi inclusi nello studio erano tutti SSRI con codice ATC N06AB (escitalopram, citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina e

fluvoxamina). La popolazione in esame comprendeva tutti i nuovi utilizzatori di SSRI al di sotto di 18 anni di età tra l'1 gennaio 1999 e il 31 dicembre 2004, il *follow-up* si è protratto fino al 31 dicembre 2005. È stato definito come nuovo utilizzatore colui che non aveva avuto una prescrizione di SSRI nei 365 giorni precedenti. La data del primo acquisto è stata utilizzata come data di riferimento. La durata del trattamento è stata definita dal numero totale di compresse dispensate, assumendo una dose di 1 compressa/die. La data di interruzione è stata calcolata in base al periodo coperto dall'ultima prescrizione; il trattamento è stato considerato interrotto se non erano stati assunti SSRI per 210 giorni. Tutti gli SSRI sono stati considerati come gruppo omogeneo e gli eventuali *switch* fra i diversi principi attivi non sono stati considerati come interruzione della terapia. I bambini e gli adolescenti sono stati suddivisi in tre gruppi in base all'età alla data di riferimento: 0-11, 12-15 e 16-17 anni. La stagione d'inizio dell'assunzione del farmaco è stata classificata in base alla data di riferimento. Sono stati analizzati il numero di bambini e adolescenti che presentavano un periodo di trattamento  $\leq 100$  giorni (questo perché le confezioni rimborsabili in Finlandia contengono da 10 a 100 compresse/capsule e il 13% dei bambini e adolescenti iniziano il trattamento con confezioni da 98-100 compresse/capsule). La frequenza di rimborso è stata suddivisa in 2 categorie:  $< 50\%$  (che copre tutti i destinatari della categoria del rimborso base) e  $> 50\%$  (categoria di rimborso speciale).

Un totale di 10376 bambini e adolescenti hanno iniziato un trattamento con SSRI nel periodo 1999-2004; il 35,8% era di sesso maschile. Sono stati identificati tra 1200 e 1974 nuovi utilizzatori ogni anno e il 53,5% degli utilizzatori era del gruppo 16-17 anni. Il 37,1% ha riportato una durata di trattamento  $\leq 100$  giorni. In generale la durata media e mediana è stata di 267 e 161 giorni rispettivamente. Tra coloro che avevano continuato il trattamento per un periodo  $> 100$  giorni la durata media e mediana è stata di 394 e 300 giorni, rispettivamente.

Il citalopram e la fluoxetina sono risultati i farmaci maggiormente prescritti (36,8% e 24,5% rispettivamente). La prescrizione di fluoxetina è aumentata rapidamente nel 2004, al contrario di quando è accaduto per la paroxetina. La stagione con la maggior attività prescrittiva di SSRI è stata l'autunno (29,6% tra settembre e novembre).

Nel corso dello studio, 2023 (19,5%) bambini e adolescenti hanno ripreso con la terapia dopo un'interruzione di almeno 7 mesi. Durante il primo trattamento, 1078 pazienti (10,4%) hanno avuto uno *switch* dell'SSRI. Nell'analisi aggiustata, l'età  $\leq 11$  anni (HR 0,87; IC 95%: 0,80-0,94) e l'età 12-15 anni (HR 0,89; IC95%: 0,84-0,93) erano associate ad un periodo di trattamento più lungo rispetto ai soggetti di 16-17 anni. La durata del trattamento è stata inferiore tra i soggetti che avevano iniziato la terapia in autunno rispetto alle altre stagioni. L'uso di fluvoxamina era associato ad una durata di trattamento più corta rispetto agli utilizzatori di fluoxetina (HR 1,16; IC95%: 0,39-0,55). L'interruzione del trattamento era inversamente proporzionale all'ottenimento del rimborso speciale del 100% (HR 0,46; IC95%: 0,39-0,55) rispetto a coloro che non lo hanno ricevuto. Non sono state rilevate differenze significative del genere rispetto alla durata del trattamento.

Il risultato più significativo di questo studio è l'osservazione che oltre un terzo di bambini ed adolescenti ha presentato una durata di trattamento con SSRI  $\leq 100$  giorni; i trattamenti più lunghi sono stati riportati per i pazienti più giovani. Possono esserci diverse ragioni che spiegano questa ultima osservazione. In particolare, un'elevata percentuale di bambini riceve una prescrizione per SSRI per patologie diverse dalla depressione; inoltre i medici possono essere particolarmente accorti nella prescrizione di SSRI ai pazienti più giovani, che quindi potrebbero soffrire di forme più severe di depressione, infine i periodi di trattamento più brevi potrebbe essere dovuta ad una scarsa aderenza alla terapia.

L'osservazione che i pazienti che ricevono i rimborsi speciali hanno un più lungo periodo di trattamento può essere spiegata dal fatto che i rimborsi speciali sono concessi a pazienti con patologie più gravi; inoltre, la sospensione precoce della terapia può essere dovuta all'eccessivo costo dei farmaci con rimborso base.

Lo studio presenta alcune limitazioni:

- Il registro nazionale fornisce dati solo sulle prescrizioni, senza informazioni sulle diagnosi, dose prescritta o gravità della patologia.
- Nel disegno dello studio, ha consentito di calcolare i pazienti che hanno effettuato lo *switch* da SSRI ad un altro antidepressivo, quali per esempio SNRI o ad una terapia non farmacologica.

- Infine, lo studio si limita agli anni 1999-2005, mentre nel corso degli ultimi anni si è assistito ad un aumento di prescrizioni di antidepressivi tra i pazienti di 14-26 anni.

I trattamenti di durata più corta con SSRI sono meno frequenti nei bambini, quando sono iniziati in stagioni diverse dall'autunno e tra coloro che hanno il rimborso completo della spesa.

**Parole chiave:** durata trattamento con SSRI, bambini ed adolescenti, studio nazionale

**Riferimento bibliografico:**

Saastamoinen L. et al. Treatment duration with selective serotonin reuptake inhibitors among children and adolescents in Finland: a nationwide register study. Eur J Clin Pharmacol, 2012, DOI 10.1007/s00228-012-1233-6.

**Ulipristal versus placebo nel trattamento della fibromatosi uterina prima dell'intervento chirurgico: lo studio PEARL I (PGL4001 [Ulipristal Acetate] Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata)**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'ulipristal acetato è un modulatore selettivo del recettore del progesterone nei tessuti miometrali e endometrali; inibisce l'ovulazione senza causare effetti significativi sui livelli di estradiolo e senza mostrare un antagonismo sul recettore dei glucocorticoidi. Non è nota l'efficacia e la sicurezza di ulipristal nel trattamento delle pazienti affette da fibromatosi uterina sintomatica.

Obiettivo dello studio di fase 3, in doppio cieco, è stato quello di verificare se il trattamento con ulipristal controlla il sanguinamento eccessivo derivante dalla fibromatosi.

Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha confrontato l'effetto di ulipristal col placebo nel trattamento di donne affette da fibromatosi sintomatica. È stato condotto in 38 centri localizzati in 6 diversi Paesi. La randomizzazione ha avuto luogo a partire dall'ottobre 2008 fino ad agosto 2010. Lo studio è stato concepito dallo sponsor (PregLem) con l'aiuto degli accademici e di esperti in statistica. I dati sono stati raccolti ed elaborati da organizzazioni indipendenti (ICON e MDSL).

Sono state considerate eleggibili donne di età compresa tra 18 e 50 anni e che presentavano: a) un punteggio >100 relativamente alla scala PBAC (con punteggio compreso da 0 e >500) che valuta con l'aiuto della donna e di strumenti a lei forniti i livelli di sanguinamento a partire dal primo giorno di mestruazione fino all'ottavo giorno (un punteggio di 100 corrisponde ad una perdita di sangue di 80 ml); b) anemia derivata dalla presenza dei fibromi (emoglobina  $\leq 10,2$  g/dl senza macrocitosi); c) utero miomatoso con una dimensione non superiore a quella di un utero alla sedicesima settimana di gestazione; d) un fibroma di almeno 3 cm di diametro ma non più di 10 cm di diametro; e) un BMI compreso tra 18 e 40. Tutte le pazienti erano eleggibili per subire un intervento chirurgico al termine del trattamento.

Le pazienti sono state randomizzate ad 1 dei 3 gruppi (rapporto 2:2:1) di seguito descritti: 1) donne a cui venivano somministrati 5 mg/die di ulipristal; 2) donne a cui venivano somministrati 10 mg/die di ulipristal; 3) gruppo placebo. La randomizzazione è stata stratificata per i livelli di ematocrito ( $>28\%$  o  $\leq 28\%$ ) e etnia. Il trattamento è stato iniziato durante i primi 4 giorni di mestruazione. A tutte le pazienti è stato anche somministrato ferro (80 mg/die, ovvero 256,3 mg di ferro solfato). Dopo 13 settimane le pazienti potevano subire l'intervento chirurgico, secondo il giudizio del medico. Anche le donne che non hanno subito l'intervento chirurgico non hanno continuato il trattamento. Le visite di *follow-up* sono state eseguite dopo 17, 26 e 38 settimane.

L'endpoint primario era la valutazione della percentuale di pazienti che avevano ridotto il sanguinamento, valutato tramite il punteggio PBAC. Si considerava che il sanguinamento era ridotto se il punteggio PBAC era  $<75$ . Questo dato doveva essere accompagnato da una modifica nel volume dei fibromi. Endpoint secondari erano: 1) differenze nei giorni in cui

veniva osservato il sanguinamento; 2) l'amenorrea; 3) la riduzione del volume uterino e dei fibromi (percentuale delle donne con una riduzione di almeno 25%); 4) modifiche nei livelli di emoglobina, ematocrito e ferritina; 5) dolore misurato tramite un sistema chiamato "Short-Form McGill Pain Questionnaire<sup>30</sup>" che include un questionario con punteggi che vanno da 0 a 45 e una scala analogica-visiva che va da 0 a 100; 6) qualità di vita misurata tramite un questionario che valuta i fastidi derivanti dalla fibrosi uterina (con punteggi che vanno da 0 a 28, con i punteggi più alti indicanti maggior fastidio). I risultati riportati fanno riferimento ai dati raccolti alla visita fatta alla settimana 17 relativamente alla tredicesima. I dati relativi alle altre visite sono stati riportati solo in appendice. La frequenza e la gravità degli effetti avversi (riportati spontaneamente o sollecitati dal clinico) è stata valutata fino alla settimana 17. Gli eventi avversi seri sono stati considerati fino alla settimana 38. Gli effetti avversi rilevati dopo la settimana 17 sono stati riportati solo se potenzialmente correlabili al trattamento e se riguardavano emorragie uterine. Lo spessore dell'endometrio è stato valutato alla visita di *screening*, alla settimana 13, 26 e 38 (se la paziente non aveva subito l'intervento chirurgico). Sono stati anche prelevate biopsie endometriali durante la visita 13 e 38. Sono state eseguite analisi del sangue con la valutazione dei principali parametri e dei livelli plasmatici di estradiolo, progesterone, corticotropina, tiotropina e prolattina alla visita al basale e alle settimane 5, 9, 13 e 17; i livelli di FSH sono stati misurati al basale e alla settimana 13.

Sono state randomizzate 242 pazienti e al basale i gruppi non presentavano differenze significative. Il sanguinamento mestruale è sceso sotto il punteggio 75 nel 91-92% delle donne che hanno ricevuto ulipristal 5-10 mg/die. Nel gruppo placebo, solo il 19% delle donne ha avuto una diminuzione del flusso mestruale con punteggi <75. Nei gruppi ulipristal si è osservata una riduzione significativa nel volume dei fibromi. Dati simili sono stati osservati nella popolazione "intention-to-treat" e nella popolazione "per-protocol".

Relativamente agli *endpoint* secondari, la diminuzione del sanguinamento è stata superiore a 300 punti nei gruppi trattati con ulipristal, una modifica statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo, diminuito di soli 40 punti ( $p < 0,001$ ). La maggioranza delle pazienti trattate con ulipristal e poche pazienti trattate con placebo hanno avuto amenorrea, a partire dalla quarta settimana di trattamento ( $p < 0,001$ ). Circa il 50% delle pazienti nel gruppo ulipristal 5 mg/die e il 70% delle pazienti nel gruppo ulipristal 10 mg/die ha presentato amenorrea nei primi 10 giorni di trattamento. Il sanguinamento eccessivo è stato controllato durante i primi 8 giorni di trattamento in più del 75% delle donne trattate con ulipristal rispetto a solo il 6% nelle donne trattate con placebo. La percentuale di donne con emoglobina <12 g/dl e con ematocrito > 6% è aumentata col passare del tempo in tutti i gruppi. Una maggior percentuale di pazienti nei gruppi ulipristal rispetto al gruppo placebo ha mostrato una riduzione del volume dei fibromi >25% ( $p = 0,01$ ) e una riduzione del volume dell'utero >25% ( $p < 0,001$  per il gruppo 5 mg/die e  $p = 0,006$  per il gruppo 10 mg/die) alla settimana 13. Quando paragonate alle donne trattate con placebo, entrambe le dosi di ulipristal hanno portato ad una diminuzione del dolore (specialmente quello moderato e severo).

La frequenza di effetti avversi non è stata significativamente diversa nei 3 gruppi. Cefalea (10% nel gruppo ulipristal 10 mg/die vs 4% nel placebo) e dolore/malessere/tensione mammaria (6% nel gruppo ulipristal 10 mg/die vs 0% nel placebo) sono stati gli eventi avversi più comuni nei gruppi ulipristal, ma non è stata osservata una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo. Per quanto riguarda gli eventi avversi seri, ne sono stati registrati 2 durante il trattamento (una emorragia uterina nel gruppo ulipristal 10 mg ed una protrusione in cervice del fibroma nel gruppo placebo), 3 nel mese successivo al termine del trattamento (una emorragia ovarica ed una emorragia uterina nel gruppo ulipristal 5 mg, un tumore mammario nel gruppo placebo), 2 fino al sesto mese successivo al termine del trattamento (una emorragia uterina nel gruppo ulipristal 10 mg ed una menometrorragia nel gruppo placebo). È stato osservato un lieve incremento dei livelli di lipoproteine a bassa ed alta densità in tutti i gruppi. L'aumento è stato leggermente superiore nei gruppi ulipristal che nel placebo. Non sono state osservate differenze significative relativamente ai livelli plasmatici di glucosio, estradiolo, corticotropina e prolattina. In alcune pazienti trattate con ulipristal si è osservato, alla visita della settimana 13, uno spessore endometriale superiore a 16 mm. Questa misura è tornata nella norma alla visita delle settimane 26 o 38. Nonostante le biopsie non abbiano dimostrato iperplasia endometriale o lesioni pre-maligne in grado diverso nei diversi gruppi, modifiche non-fisiologiche dell'endometrio sono state molto più numerose nelle donne trattate con ulipristal rispetto alle donne trattate con placebo (62%, 57% e 6%). D'altra

parte queste modifiche erano scomparse alla visita della settimana 38. Nel gruppo placebo è stata osservata un'iperplasia atipica complessa.

È interessante osservare che ulipristal riduce il volume dei fibromi senza sopprimere la produzione di estradiolo, come fatto dagli agonisti del GnRH. In conseguenza, la somministrazione degli agonisti del GnRH riduce la densità ossea e dà caldane. Al contrario, quest'ultimo sintomo non è aumentato nei gruppi ulipristal rispetto al placebo.

Un limite dello studio è la sua durata. Trattamenti di maggiore durata sono necessari per stabilire i benefici e rischi di questo farmaco.

In conclusione, il trattamento con ulipristal per 13 settimane è efficace nel controllo del sanguinamento, nella diminuzione del volume dei fibromi e nella riduzione dei fastidi.

**Conflitti di interesse:** Il primo autore ed un altro autore sono dipendenti della PregLem, sponsor dello studio e produttore di ulipristal. Un altro autore fa parte dell'advisory board della PregLem. Alcuni altri autori hanno ricevuto pagamenti dalla PregLem per la presentazione di dati scientifici a congressi.

**Parole chiave:**, gruppo di studio PERL I, ulipristal, fibromatosi, RCT fase III.

#### Riferimenti bibliografici

D Jacques Donnez et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.

### Effetti antiipertensivi e metabolici della combinazione sartani+diuretici in pazienti ipertesi e diabetici di etnie diverse

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche è differente tra le diverse etnie. La prevalenza di ipertensione e diabete è più alta tra gli afroamericani (rispettivamente, 40% e 15%) che tra i bianchi (27% e 6%) (*National Health and Nutrition Examination Survey*). Ciò, in parte, è legato a predisposizioni ereditarie e ambientali, fattori alimentari e psicologici e, in parte, ascrivibile ad una maggiore prevalenza di ipertensione non controllata tra i pazienti afroamericani, complicata dal rischio più elevato di obesità. L'obesità, infatti, attivando il sistema renina angiotensina (RAS), è associata ad un'ipertensione più grave e resistente al trattamento.

Diverse evidenze suggeriscono che gli afroamericani ipertesi e obesi rispondono meglio al trattamento con un diuretico o un calcio antagonista (CCB) rispetto ad altre classi di agenti antiipertensivi come gli inibitori del RAS in monoterapia (*Am J Hypertens* 2005; 18: 776-83 e 2010; 23: 1023-30, *Ann Intern Med* 2004; 141: 614-27, *JAMA* 2002; 288: 2981-97). Secondo le linee-guida aggiornate dell'*International Society on Hypertension In Blacks* (ISHIB), una grande maggioranza di afroamericani richiederebbe, al fine di controllare l'ipertensione, un trattamento multiplo, come un diuretico tiazidico in combinazione con un inibitore del RAS o un CCB. Sotto il profilo della tollerabilità, i tiazidici causano eventi avversi di tipo metabolico, particolarmente in pazienti obesi e ipo/iperglicemici, al contrario degli inibitori del RAS, che sono associati ad effetti positivi sulla sindrome metabolica, e dei CCB privi invece di effetto. Lo studio VITAE (*J Hypertens* 2010; 28: 1761-9), uniformemente ad altri studi, non ha evidenziato differenze tra i trattamenti combinati valsartan/idroclorotiazide e amlodipina/idroclorotiazide in termini di efficacia. Tuttavia, sotto il profilo della sicurezza, il valsartan, ma non l'amlodipina, attenuava gli eventi avversi metabolici dell'idroclorotiazide. In aggiunta, i pazienti in trattamento con valsartan/idroclorotiazide presentavano una migliore risposta glicemica rispetto all'altro trattamento.

Valutare, attraverso un'analisi *post-hoc*, se i benefici del valsartan nel ridurre gli eventi avversi metabolici dell'idroclorotiazide osservati nella popolazione generale possano essere estesi a entrambi i gruppi etnici, bianchi e afroamericani.

VITAE é uno studio randomizzato, in doppio-cieco, *forced-titration*, condotto per 16 settimane in pazienti di età  $\geq 40$  anni, non diabetici, con obesità addominale (circonferenza vita  $>102$  cm negli uomini e  $>89$  cm nelle donne) e ipertesi (pressione media sistolica 150-180 mmHg e diastolica  $<110$  mmHg). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in terapia con  $>3$  farmaci antipertensivi durante la fase di *screening*, i pazienti che durante il periodo di *washout* non potevano interrompere il trattamento in corso per problemi di salute, i pazienti che durante le fasi di *screening* e *washout* avevano perso  $>4,5$  kg di peso corporeo, i pazienti con storia pregressa e documentata di diabete (tipo 1 o 2) o con glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL durante lo *screening*; i pazienti con pancreatite, danno pancreatico o peggioramento della funzionalità pancreatica; i pazienti con aritmie, insufficienza cardiaca cronica, ipertensione secondaria, danno epatico o renale, gotta, cancro o patologie immunitarie gravi; pazienti con potassemia  $<3,5$  o  $>5,5$  mEq/L durante lo *screening*; i pazienti che nel mese precedente lo *screening* avevano avuto angina pectoris o una patologia coronarica che richiedeva il trattamento con nitroglicerina o i pazienti che nei sei mesi precedenti, avevano avuto una patologia coronarica rilevante, aterosclerosi, ictus, attacco ischemico transitorio o infarto del miocardio. Infine, sono state escluse dallo studio le donne in gravidanza o a rischio di gravidanza e il personale infermieristico.

Dopo 4 settimane di *washout*, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere quotidianamente valsartan/idroclorotiazide (160/12,5 mg) oppure di idroclorotiazide (12,5 mg). Dopo 4 settimane di trattamento, le dosi sono state raddoppiate in entrambi i gruppi. Successivamente, i pazienti trattati con idroclorotiazide hanno ricevuto in aggiunta 5 mg (alla ottava settimana) e 10 mg (alla dodicesima) di amlodipina, mentre i pazienti in trattamento con valsartan/idroclorotiazide continuavano la terapia alla stessa dose fino alla sedicesima settimana. Non era consentito ridurre le dosi.

I valori pressori erano misurati al basale e ogni 4 settimane, 24 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio e con il paziente seduto da almeno 5 minuti. Il valore riportato corrispondeva alla media di tre misurazioni effettuate almeno ogni due minuti.

Al basale e alla sedicesima settimana é stato effettuato il test di tolleranza del glucosio, dopo una notte a digiuno, per misurare la glicemia a digiuno e postprandiale e il livello di insulina. É stato anche determinato l'indice insulinogenico per valutare la secrezione di insulina in risposta ai livelli di glucosio plasmatici.

Durante il periodo di studio sono state riportate le reazioni avverse, incluse quelle gravi, spontaneamente o osservate durante le visite mediche periodiche (allo *screening*, al basale, a 4, 8, 12 settimane, al termine dello studio o in caso di interruzione). Al basale e al termine dello studio sono stati rilevati i valori di potassemia.

Sono stati inclusi nell'analisi *post-hoc* 126 pazienti afroamericani e 212 bianchi. Le caratteristiche della popolazione in studio, prevalentemente femminile, erano distribuite uniformemente tra gli afroamericani e i bianchi: età media pari a 53 e 58 anni rispettivamente, normoglicemici (glicemia a digiuno  $<100$  mg/dL) 67% vs 62%; affetti da sindrome metabolica\* 63% vs 75%; BMI medio: 37 kg/m<sup>2</sup> vs 35 kg/m<sup>2</sup>) e con pressione media pari a 160/95 mmHg e 160/94 mmHg. L'unica caratteristica che si differenziava significativamente ( $p < 0,05$ ) tra i due gruppi era il sesso: tra i bianchi, il gruppo randomizzato a valsartan/idroclorotiazide era prevalentemente maschile.

Indipendentemente dall'etnia, ad ogni visita, é stata registrata una riduzione significativa della pressione in entrambi i gruppi attivi ( $p < 0,0001$ ). Tra gli afroamericani, la riduzione della pressione sistolica media dal basale all'ottava settimana (prima dell'aggiunta di amlodipina) era simile tra il gruppo valsartan/idroclorotiazide e quello solo con idroclorotiazide (least-square means -25,0 vs -21,6 mmHg,  $p = 0,25$ ). Non sono emerse differenze nemmeno alla sedicesima settimana (-27,8 vs -29,3 mmHg,  $p = 0,59$ ). Tra i bianchi, la riduzione della pressione sistolica media é stata significativamente piú evidente nei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide rispetto a quelli trattati con solo idroclorotiazide, sia prima dell'aggiunta di amlodipina (-31,6 vs -22,1 mmHg,  $P < 0,0001$ ) sia dopo (-33,0 vs -29,0 mmHg,  $P = 0,027$ ).

Questi risultati sono stati confermati anche dall'analisi di sensibilità condotta in un sottogruppo di 33 pazienti afroamericani e 57 bianchi, sottoposti ad un monitoraggio della pressione arteriosa in ambulatorio per 24 ore. Nel gruppo valsartan/idroclorotiazide, infatti, la riduzione della pressione misurata in ambulatorio dal basale alla sedicesima settimana era leggermente

maggiore tra i pazienti bianchi che tra quelli afroamericani, mentre è stato osservato un trend opposto nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide.

In riferimento all'obiettivo clinico di ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg, gli afroamericani hanno raggiunto risultati simili sia con la terapia valsartan/idroclorotiazide sia con idroclorotiazide in monoterapia (dopo 8 settimane: 60,0% vs 55,6%,  $p=0,64$ ) e in combinazione con amlodipina (dopo 16 settimane: 67,3% vs 80,4%,  $p=0,13$ ). La percentuale dei pazienti bianchi che ha raggiunto lo stesso obiettivo clinico dopo 8 settimane era più alta nel gruppo valsartan/idroclorotiazide che in quello solo con idroclorotiazide (79,3% vs 52,5%,  $p<0,0001$ ); dopo 16 settimane, invece, con l'aggiunta di amlodipina, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi attivi (76,7% vs 78,8%,  $p=0,75$ ).

Per quanto riguarda la valutazione dei parametri metabolici alla sedicesima settimana, tra gli afroamericani la glicemia a digiuno era 5,8 mg/dL maggiore nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide che in quello valsartan/idroclorotiazide ( $p=0,049$ ), mentre i livelli di insulina a digiuno tra i bianchi erano aumentati di 4,4  $\mu\text{U/mL}$  nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide dal basale alla fine dello studio ( $P=0,040$ ). Il test di tolleranza al glucosio non ha mostrato differenze tra i due gruppi etnici. La glicemia postprandiale aumentava per entrambi quando trattati con amlodipina/idroclorotiazide; la riduzione della risposta iperglicemica osservata con la terapia valsartan/idroclorotiazide era dovuta ad una precoce secrezione di insulina postprandiale in entrambi i gruppi.

Tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento sono stati inclusi nell'analisi sul profilo di tollerabilità. Il 42,1% degli afroamericani ha sviluppato reazioni avverse durante il trattamento. Tra le più frequenti, sono state osservate le infezioni del tratto respiratorio superiore (1,5% nel gruppo valsartan/idroclorotiazide e 8,5% nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide), edema periferico (3,0% e 6,8%) e costipazione (0% e 5,1%). Il 50% dei bianchi ha manifestato reazioni avverse: edema periferico (1,0% nel gruppo valsartan/idroclorotiazide e 14,7% nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide), infezioni del tratto respiratorio superiore (2,9% e 7,3%), vertigini (6,8% e 0,9%), affaticamento (5,8% e 3,7%) e rash (2,9% e 5,5%). L'ipokalemia è stata riportata in 4 pazienti bianchi nel gruppo amlodipina/idroclorotiazide.

Uno dei limiti dello studio è la breve durata del trattamento (16 settimane), che ha permesso di monitorare l'eventuale sviluppo di diabete.

Nel controllo dell'ipertensione in pazienti prediabetici, ipertesi e obesi di differenti etnie, la terapia con valsartan/idroclorotiazide risulta efficace quanto la terapia con amlodipina/idroclorotiazide tra gli afroamericani ma risulta più efficace tra i bianchi. In entrambi i gruppi etnici, l'aggiunta di valsartan alla terapia con idroclorotiazide attenua gli eventi avversi metabolici associati al tiazidico.

**Parole chiave:** valsartan, idroclorotiazide, etnia, prediabetici, obesità

#### Riferimento bibliografico

Ofili EO, et al. Antihypertensive and metabolic effects of angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy in obese, hypertensive African American and White patients. Am J Ther. Epub ahead of print Jan 13, 2012, PMID: 22248871

#### Note

\*con almeno uno dei seguenti criteri diagnostici per sindrome metabolica: glicemia a digiuno, FPG  $\geq 100$  mg/dL; colesterolo HDL, HDL-C  $< 40$  mg/dL (rif. uomo), e  $< 50$  mg/dL (rif. donna); trigliceridi a digiuno  $\geq 150$  mg/dL.

**Confronto fra l'utilizzo di fidaxomicina<sup>o</sup> e vancomicina per il trattamento dell'infezione da Clostridium difficile in Europa, Canada e Stati Uniti: un trial in doppio cieco, controllato, randomizzato e di non inferiorità**

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Clostridium difficile è la principale causa della diarrea associata all'utilizzo di antibiotici che, distruggendo la flora batterica intestinale, aumentano la suscettibilità a questo tipo di

infezione. Generalmente l'infezione si verifica in seguito all'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro e vede, accanto a forme lievi ed autolimitanti, situazioni rapidamente ingravescenti fino ad arrivare all'ileo, al megacolon tossico e talvolta alla morte. L'incidenza di questa grave infezione sembra inoltre essere in aumento anche nella fascia di popolazione finora considerata a basso rischio, probabilmente a causa di alcuni ceppi, quali il NAP1/B1/027, 078 e 017, particolarmente virulenti e resistenti al trattamento con fluorochinolone.

La fidaxomicina è circa otto volte più potente in vitro rispetto alla vancomicina nei confronti di isolati clinici di *Clostridium difficile*, compreso il ceppo NAP1/BI/027. La fidaxomicina ha un minimo assorbimento sistemico, alte concentrazioni fecali, un lungo effetto post-antibiotico ed un'attività limitata contro la normale flora batterica intestinale. In uno studio di fase 3 condotto in Canada e negli Stati Uniti, la fidaxomicina è risultata essere non inferiore alla vancomicina per la guarigione clinica e superiore per la prevenzione delle recidive e per la risposta sostenuta 4 settimane dopo il completamento del trattamento.

Lo scopo di questo studio è stato quello di paragonare l'efficacia ed il profilo di sicurezza di fidaxomicina e vancomicina per il trattamento dei pazienti con infezione da *Clostridium difficile* in Europa, in Canada e negli Stati Uniti.

In questo studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e di non inferiorità, i pazienti sono stati reclutati in 45 diverse località in Europa ed in 41 località in Canada e negli Stati Uniti tra il 19 aprile 2007 e l'11 dicembre 2009. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: anamnesi positiva per un'infezione da *Clostridium difficile*, definita dalla presenza di più di tre movimenti intestinali irregolari durante le 24 ore prima della randomizzazione e la presenza della tossina A o B del *Clostridium* nelle feci durante le 48 ore di randomizzazione, e età  $\geq 16$  anni. I pazienti potevano aver ricevuto al massimo quattro dosi di vancomicina o metronidazolo durante le 24 ore precedenti ed aver presentato nessuno o al massimo un episodio di infezione da *Clostridium difficile* nei tre mesi precedenti la randomizzazione.

I pazienti hanno ricevuto fidaxomicina per via orale (200 mg ogni 12 ore intervenendo con placebo 6 ore dopo la fidaxomicina) o la dose clinicamente raccomandata di vancomicina per via orale (125 mg ogni 6 ore) per 10 giorni. L'uso di altri trattamenti potenzialmente efficaci contro l'infezione (ad esempio, metronidazolo) o contro la diarrea (ad esempio, loperamide) non era consentito. I pazienti sono stati valutati ogni giorno durante i dieci giorni di trattamento, per due giorni dopo la fine del trattamento stesso e almeno settimanalmente durante i 28 giorni di *follow up*. I pazienti sono stati infine valutati mediante una visita di fine trattamento e mediante una visita di fine studio nei casi in cui non siano state segnalate recidive. L'*endpoint* primario dello studio è stato la guarigione clinica, definita come risoluzione della diarrea (tre o meno movimenti intestinali irregolari al giorno per 2 giorni consecutivi) per tutta la durata del trattamento e senza la necessità di un ulteriore trattamento dal secondo giorno dopo l'ultima dose del farmaco. Gli *endpoint* secondari sono stati le recidive o la risposta clinica sostenuta. La recidiva è stata definita come il ritorno di più di tre movimenti intestinali irregolari nell'arco delle 24 ore, un test positivo per la tossina nelle feci e la necessità di un nuovo trattamento entro trenta giorni dalla fine della terapia. La risposta sostenuta era rappresentata dalla guarigione clinica, senza recidiva. Campioni di feci sono stati raccolti al momento dell'arruolamento e in caso di fallimento della terapia o di recidive; il batterio è stato isolato da questi campioni per l'analisi di suscettibilità all'antibiotico e per la tipizzazione con endonucleasi di restrizione.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante due studi di popolazione: un'analisi "*intention-to-treat*" modificata [mITT]\* e uno studio "*per protocol*"\*\* in modo da garantire sia la stima conservativa sia quella protocollo specifica degli effetti del trattamento.

In totale, 535 pazienti sono stati arruolati e randomizzati per ricevere il trattamento con fidaxomicina o vancomicina. Di questi, 26 sono stati esclusi. Per i rimanenti 509, i risultati dello studio mITT e dello studio *per protocol* sono stati concordi e il criterio di non inferiorità è stato soddisfatto in entrambi i casi. La guarigione clinica è stata raggiunta con entrambi i trattamenti. Nello studio *per protocol*, 198 (91,7%) dei 216 pazienti nella popolazione trattata con fidaxomicina hanno raggiunto la guarigione clinica, rispetto ai 213 (90,6%) di 235 trattati con vancomicina, soddisfacendo il criterio di non inferiorità. Nella popolazione mITT, la guarigione clinica è stata raggiunta in percentuali simili nei pazienti che hanno ricevuto fidaxomicina (221 [87,7%] su 252 pazienti) e in quelli che hanno ricevuto vancomicina (223

[86,8%] su 257 pazienti). Anche in questo caso è stato soddisfatto il criterio di non inferiorità. Nello studio mITT, un maggior numero di pazienti curati con vancomicina ha avuto una recidiva rispetto ai pazienti trattati con fidaxomicina. Questa differenza si è tradotta in un tasso significativamente più alto di sostenuta risposta clinica per il gruppo trattato con fidaxomicina rispetto ai pazienti trattati con vancomicina. A causa della grande variazione nella dimensione del campione in due Nazioni diverse, pazienti provenienti da Paesi in Europa, in Canada e negli USA sono stati combinati per confrontare l'efficacia dei trattamenti. I risultati per quanto riguarda la guarigione clinica, le recidive e la risposta sostenuta sono stati coerenti in entrambi i gruppi. I risultati ottenuti sono stati confrontati alla luce dei diversi trattamenti, dei sottogruppi di età, dello stato al momento del ricovero, delle precedenti infezioni da *Clostridium difficile*, del ceppo che ha causato l'infezione e della gravità dell'infezione stessa, della concomitante esposizione ad altri antibiotici e della regione di provenienza dei pazienti.

La guarigione clinica non è risultata significativamente differente fra il gruppo trattato con fidaxomicina e quello trattato con vancomicina, ad eccezione dei pazienti esposti a trattamento concomitante con altri antibiotici. Anche le percentuali di risposta sostenuta sono state superiori in sottogruppi trattati con fidaxomicina rispetto a quelli trattati con vancomicina. I tempi di risoluzione della diarrea non erano significativamente differenti nei diversi gruppi di trattamento o in qualsiasi sottogruppo. Tuttavia le differenze risultavano significative nei pazienti con una concomitante esposizione ad altri antibiotici, nei quali i tempi di risoluzione diventavano più lunghi. 20 (7,6%) dei 264 pazienti trattati con almeno una dose di fidaxomicina e 17 (6,5%) dei 260 trattati con vancomicina sono morti. Tutti i ceppi sono risultati sensibili sia a fidaxomicina (MIC<sub>90</sub> 0,25 mg/mL) sia a vancomicina (MIC<sub>90</sub> 2,0 mg/mL). I dati ottenuti in questo studio hanno mostrato che la fidaxomicina non è inferiore alla vancomicina per il tasso di guarigione clinica. Il trattamento con fidaxomicina è stato associato ad un più basso tasso di recidiva nelle quattro settimane dopo il completamento della terapia rispetto al trattamento con vancomicina, probabilmente grazie al ristretto spettro d'azione della fidaxomicina ed al suo scarso effetto sulla flora batterica saprofita intestinale.

Per quanto riguarda gli *outcome* secondari, cioè la risposta sostenuta alla terapia e il tasso di recidive, la fidaxomicina si è rivelata superiore alla vancomicina solo in quei casi in cui non vi fosse la contemporanea somministrazione di altri antibiotici. Nonostante alcune differenze regionali nella risposta ai farmaci, la differenza assoluta nella risposta sostenuta fra i due farmaci è stata del 14% per tutti i pazienti.

La fidaxomicina è un'alternativa valida alla vancomicina nel trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile*, in termini di efficacia e di sicurezza.

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolinea che, nonostante la vancomicina sia ad oggi considerata il miglior trattamento per l'infezione da *Clostridium difficile*, questo antibiotico non è totalmente in grado di proteggere il paziente dalle recidive. Inoltre si è rivelato non completamente efficace in quei casi (ad esempio nelle persone anziane) in cui vi sia comorbidità con altre malattie e sia necessaria la prescrizione di un secondo antibiotico. Insolitamente per un antibiotico, la superiorità della fidaxomicina è stata osservata in popolazioni di diversa provenienza (Europa, Stati Uniti e Canada) e quindi con una differente prevalenza di ceppi batterici (ad esempio il virulento ceppo 027 è molto più diffuso in Canada e negli USA rispetto all'Europa). Tuttavia, i tipi di pazienti reclutati e la coerenza dei risultati negli studi sono incoraggianti per una traslazione nella pratica clinica. Le recidive dell'infezione potrebbero essere correlate con il livello di alterazione della normale flora batterica intestinale, forse perché la proliferazione di *Clostridium difficile* è sfavorita quando la flora intestinale è anche solo parzialmente mantenuta. Allo stesso modo, la proliferazione del ceppo 027 potrebbe essere associata ad un aumento della distruzione della flora batterica, anche se questa ipotesi non è ancora stata validata. Quindi l'effetto protettivo di antibiotici come la fidaxomicina, con uno scarso effetto lesivo sulla flora batterica, potrebbe diminuire quando la flora batterica sia già di per sé molto compromessa. Purtroppo in questi casi le alternative di trattamento sono scarse. Altri pazienti ad alto rischio di recidiva di infezione da *Clostridium difficile* potrebbero invece beneficiare del trattamento con fidaxomicina. In pratica, però, l'identificazione di questi individui non è semplice, per la mancanza di precisi criteri. Alcuni studi precedenti hanno cercato di sviluppare un punteggio per la previsione di recidiva, stabilendo criteri quali l'età superiore a 65 anni, un'elevata gravità della malattia e il trattamento

concomitante con altri antibiotici. In particolare quest'ultimo è risultato essere un fattore di rischio importante, perché alcuni trattamenti potrebbero essere evitati e sono associati a ridotta possibilità di guarigione clinica, ad un maggior rischio di ricorrenza e ad un prolungato tempo di risoluzione della diarrea. Tuttavia questi criteri non sono risultati accurati per l'identificazione di una popolazione a maggior rischio di recidiva e nemmeno l'introduzione di un punteggio sulla base delle concentrazioni sieriche di anticorpi contro l'antitossina A di *Clostridium difficile* (per la cui valutazione non esistono test commerciali) ha migliorato l'accuratezza predittiva. Recidive dell'infezione potrebbero anche essere associate al ricovero ospedaliero in emergenza, al tipo dei ricoveri precedenti e alla durata della degenza. Quando il periodo che intercorre tra due episodi sintomatici aumenta, aumenta anche la probabilità che i nuovi sintomi non siano dovuti ad una ricaduta ma ad una reinfezione da parte di un nuovo (o uguale) ceppo. Oggi esistono tecniche di *fingerprinting* altamente discriminatorie che sono in grado di stabilire se si tratti di una recidiva o di una reinfezione, ma non sono disponibili nella pratica clinica. Sarà importante anche monitorare la comparsa di una eventuale resistenza alla fidaxomicina mediante un programma di sorveglianza dedicato. In conclusione sono ancora necessari miglioramenti nel trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile*. Un prospetticamente valido, semplice, ma accurato sistema di punteggio, o test di laboratorio, sarebbe necessario per prevedere le infezioni ricorrenti, per aiutare i clinici a compiere una scelta di trattamento consapevole e per giustificare i costi di un trattamento con fidaxomicina che sono ancora molto elevati. La riduzione dei tempi di degenza ospedaliera o della durata dei sintomi, o la riduzione dell'elevato tasso di mortalità associato a questa infezione rimangono gli obiettivi principali del trattamento.

**Parole chiave:** fidaxomicina, *Clostridium difficile*, studio di non inferiorità.

**Conflitti di interesse:** Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato da Optimer Pharmaceuticals.

#### Riferimenti bibliografici

Cornely OA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;1-9.

Wilcox MH. Progress with a difficult infection. *Lancet Infect Dis.* 2012;1-2.

#### Note

° La fidaxomicina è stata approvata per il trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile* negli Stati Uniti nel Maggio 2011, e in Europa nel Dicembre 2011.

\*L'analisi *intention to treat* (ITT) è un'analisi statistica che, nella valutazione di un esperimento, si basa sugli intenti iniziali di trattamento e non sui trattamenti effettivamente somministrati. In questo modo vengono considerati tutti i pazienti trattati, compresi anche quelli che hanno abbandonato l'esperimento e non solo quelli che hanno concluso lo studio. Questo tipo di analisi conserva gli effetti della randomizzazione sulla comparabilità.

\*\* L'analisi "per protocol" è un'analisi statistica che valuta l'efficacia del trattamento in condizioni ideali di compliance, includendo nell'analisi solo i pazienti randomizzati che hanno portato a compimento il protocollo di studio

#### **Dutasteride\* nella gestione del cancro prostatico localizzato: lo studio REDEEM randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato**

A cura delle Dott.sse Francesca Bedussi e Serena Bodei

Il cancro alla prostata rappresenta, negli USA, circa il 25% dei tumori di nuova diagnosi fra gli uomini. Il rischio di sviluppare cancro prostatico è alto (16-18%), mentre il rischio di morte correlato è del 3% circa. Lo studio REDEEM, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, della durata di tre anni, si è svolto come collaborazione tra 65 centri medici accademici o cliniche ambulatoriali presenti nel Nord America (USA e Canada).

Scopo dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza della dutasteride, inibitore della 5 $\alpha$ -reduttasi, sul tempo di progressione del cancro prostatico a basso rischio in pazienti che scelgono la sorveglianza attiva.

Tra il 18 luglio del 2006 ed il 6 marzo del 2007, sono stati reclutati 302 pazienti, a cui sono stati somministrati 0,5 mg di dutasteride o placebo una volta al giorno per 3 anni.

I criteri di inclusione erano rappresentati da: età compresa tra 48 ed 82 anni, rischio clinico definito basso nei 14 mesi precedenti lo *screening*, cancro prostatico (T1c-T2a) e *Gleason score*<sup>o</sup>  $\leq 6$ , antigene prostatico specifico (PSA) serico  $\leq 11$  ng/ml, aspettativa di vita  $> 5$  anni e scelta di sorveglianza attiva tramite *follow-up*. I principali criteri di esclusione erano: un precedente trattamento del cancro alla prostata con radioterapia, chemioterapia o terapia ormonale; utilizzo di glucocorticoidi (esclusi quelli somministrati per inalazione o per via topica) entro 3 mesi dallo *screening* o analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine; volume prostatico  $> 80$  ml; precedente intervento chirurgico; iperplasia prostatica benigna con sintomatologia severa (punteggio all'*International Prostate Symptom*<sup>+</sup>  $\geq 25$  o  $\geq 20$  se in terapia con  $\alpha$ -litici).

I partecipanti sono stati sottoposti a visite di *follow-up* ogni 3 mesi durante il primo anno e successivamente ogni 6 mesi. Inoltre, i partecipanti hanno ricevuto anche una telefonata nel *follow-up* 4 mesi dopo l'assunzione della loro ultima dose di farmaco. Il PSA è stato dosato nel siero al basale e ad ogni visita del *follow-up*. A 18 mesi e a 3 anni i pazienti sono stati sottoposti ad esplorazioni rettali digitali e biopsie prostatiche ottenute mediante guida ecografica transrettale (prelievo di almeno 12 frustoli). È stata valutata l'ansia correlata al tumore ed al trattamento mediante la *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer (MAX-PC)*<sup>\*</sup>.

L'*endpoint* primario era rappresentato dal tempo di progressione della malattia (almeno uno dei seguenti criteri predefiniti dovevano essere soddisfatti:  $\geq 4$  frustoli patologici,  $\geq 50\%$  di ogni frustolo patologico, *Gleason pattern score*  $\geq 4$ ) o l'istituzione di una terapia medica e/o chirurgica (progressione terapeutica; ad esempio prostatectomia, radioterapia o terapia ormonale). Gli *endpoint* secondari erano: tempo di progressione patologica, tempo di progressione terapeutica (definito come il tempo del primo intervento medico chirurgico o non-chirurgico), assenza di *pattern* neoplastico all'esame istologico, cambio del *Gleason score* rispetto al basale, caratteristiche anatomopatologiche differenti rispetto al basale (percentuale di frustoli positivi e dimensioni del tumore) e variazione del punteggio alla MAX-PC rispetto al basale.

Per quanto riguarda l'*endpoint* primario si è osservato che, durante i 3 anni dello studio, la dutasteride, rispetto al placebo, ritardava significativamente la progressione (patologica o terapeutica) del cancro prostatico (HR 0,62, 95%CI 0,43-0,89;  $p=0,009$ ). A 3 anni, 54 (38%) dei 144 uomini del gruppo dutasteride avevano progressione del cancro prostatico rispetto ai 70 (48%) dei 145 dei controlli. A 18 mesi, 142 uomini del gruppo dutasteride e 144 uomini del gruppo controlli avevano eseguito almeno una biopsia dopo quella al basale; 32 (23%) nel gruppo dutasteride avevano progressione rispetto ai 50 (35%) nel gruppo di controllo (HR 0,56, 95% CI 0,36-0,87). Da una prima analisi, quindi, è stato dimostrato che la dutasteride ritarda la progressione del cancro prostatico. Il tempo medio di *follow-up* era di 987 giorni per il gruppo placebo e di 1092 giorni per il gruppo dutasteride. Il tasso di progressione assoluta, che rappresenta il rischio tempo-persona, era di 0,22 casi persona/anno di *follow-up* nel gruppo placebo rispetto agli 0,15 casi nel gruppo dutasteride. Non c'erano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il tempo di progressione patologica e quello di progressione terapeutica (*log-rank*  $p=0,079$  per la progressione patologica e *log-rank*  $p=0,074$  per la progressione terapeutica). Alla biopsia finale di campionamento, 71 (51%) dei 140 partecipanti nel gruppo dutasteride e 83 (61%) dei 136 controlli non avevano avuto cambiamenti nel *Gleason score* ed un maggior numero di uomini nel gruppo dutasteride non presentava cancro rispetto a quelli del gruppo placebo ( $p=0,024$ ). Inoltre, in 2 uomini del gruppo dutasteride ed in 3 controlli si è osservato cancro con *Gleason score* pari a 8, mentre non si sono avuti casi di *Gleason score* 9 e 10. Il gruppo dutasteride ha avuto una percentuale media più bassa di frammenti biotici positivi al cancro ed una minore dimensione complessiva dei tumori, ma le differenze non raggiungevano la significatività statistica. Anche in uomini con cancro con *Gleason score*  $> 6$  (19 nel gruppo dutasteride e 22 controlli) si è osservato, per uomini del gruppo con dutasteride, una minore dimensione tumorale ed una più bassa percentuale di

frammenti biotici positivi. A 3 anni sono stati valutati, per ansia associata al cancro prostatico, 143 pazienti dal gruppo dutasteride e 148 pazienti controllo. Complessivamente, l'ansia associata al cancro prostatico era rimasta pressoché costante per i controlli, mentre diminuiva per i pazienti del gruppo con dutasteride. La variazione media rispetto al punteggio basale era -1,5 (errore standard 0,65) per il gruppo dutasteride e 0,5 (0,64) per i placebo ( $p=0,036$ ). I pazienti del gruppo dutasteride temevano la comparsa di recidiva in modo significativamente minore, con una variazione media rispetto al basale di -0,16 (0,19) rispetto allo 0,0 (0,19) dei controlli ( $p=0,017$ ).

L'incidenza degli eventi avversi, anche gravi o che abbiano portato all'interruzione del trattamento, era la stessa tra i due gruppi ed il profilo di sicurezza per dutasteride riportato in questo studio era in linea con quello degli altri studi. Trentacinque (24%) uomini del gruppo con dutasteride e 23 (15%) controlli hanno manifestato eventi avversi sessuali o ingrandimento/indolenzimento delle mammelle. Otto (5%) uomini nel gruppo con dutasteride e 7 (5%) controlli sono andati incontro ad eventi avversi cardiovascolari, ma non si sono registrate morti associate al cancro prostatico o casi di malattie metastatiche. L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari era equilibrata tra i due gruppi e anche se le differenze non erano significative, un maggior numero di pazienti del gruppo dutasteride avevano eventi avversi associati al farmaco rispetto ai controlli. I disturbi di eiaculazione sono l'evento avverso più comunemente noto dato dagli inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi, ma non sono statisticamente significativi (5% vs 1%,  $p=0,06$ ).

Quello presentato è il primo studio randomizzato che indaga i potenziali benefici dell'uso di un inibitore della 5 $\alpha$ -reduttasi nel ritardare il tempo di trattamento o di progressione patologica in uomini in sorveglianza attiva per cancro prostatico a basso rischio. Una grande percentuale di pazienti randomizzati a ricevere dutasteride aveva biopsie prostatiche negative e meno ansia associata al cancro prostatico o alla paura di ricorrenza. La dutasteride potrebbe, secondo gli autori, essere un utile complemento alla sorveglianza attiva per uomini con cancro prostatico a basso rischio, ritardando il tempo di progressione patologica e terapeutica.

**La dutasteride 0,5 mg/die può fornire un importante supporto rispetto alla sola sorveglianza attiva nei pazienti con cancro prostatico a basso rischio.**

Tale studio non è stato però in grado di stabilire differenze significative per vincoli legati al disegno stesso del trial; lavori futuri dovranno includere un numero maggiore di pazienti, che saranno sottoposti a trattamenti più lunghi. Gli *endpoint* utilizzati per valutare la progressione fungono da marcatori surrogati di progressione di cancro prostatico e potrebbero non replicare la progressione effettiva del cancro, che può essere verificata solo attraverso un esame anatomopatologico dell'intera prostata.

Anche nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, scritto da Chris Parker, si sottolineano i limiti importanti di tale lavoro: 3 anni sono una durata troppo breve di trattamento se comparata con la storia naturale del cancro alla prostata; l'*outcome* a lungo termine rimane sconosciuto. Così, nonostante la riduzione complessiva del rilevamento del cancro alla prostata, dutasteride potrebbe non avere effetti sulla mortalità per cancro alla prostata. La dutasteride in tal caso, non dovrebbe essere raccomandata in aggiunta alla sorveglianza attiva. Secondo Parker, si dovrebbe evitare non solo il trattamento, ma anche la diagnosi della malattia a basso rischio, dato che il rischio di morte a 12 anni è del 3%, senza ottenere benefici in caso di procedura chirurgica. L'utilizzo di calcolatori di rischio potrebbe aiutare a diagnosticare solo quei cancri prostatici che hanno realmente bisogno di trattamento. Un approccio più selettivo per le biopsie prostatiche, fatto sulla base del rischio di malattie ad alto grado, potrebbe essere una forma sicura ed efficace di prevenzione del cancro prostatico.

**Parole chiave:** cancro prostatico a basso rischio, dutasteride, inibitore della 5 $\alpha$ -reduttasi.

**Conflitto di interesse:** Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline.

#### Riferimenti bibliografici

NE Fleshner, MS Lucia, L Aaron, G EURE, I Nandy, L Black, RS Rittmaster. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REEDM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 379: 1103-1111, 2012.

Parker C. What (if anything) to do about low-risk prostate cancer. *Lancet*. 379: 1078-1081, 2012.

**Note:**

°Il sistema di classificazione secondo Gleason valuta l'architettura (pattern) del carcinoma della prostata. Sono identificati sia il pattern principale (predominante) sia il secondario (secondo più comune) e viene loro assegnato un punteggio da 1 a 5, indicando con 1 l'aspetto più differenziato e con 5 quello meno differenziato.

+Questionario che ha lo scopo di oggettivare la sintomatologia. Il questionario IPSS consta di otto domande, le prime sette sono relative alla funzionalità della minzione, mentre l'ottava riguarda la qualità della vita.

\*Utilizzando il questionario MAX-PC è stata valutata l'ansia associata al cancro prostatico e al trattamento del cancro prostatico. Sono stati valutati tre aspetti dell'ansia associata al cancro prostatico: ansia generale, paura di ricorrenza e ansia specifica associata all'antigene prostatico specifico (PSA). Un alto score di MAX-PC presuppone un elevato stato di ansia.

\* In Italia, la dutasteride è autorizzata per:

Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB). Riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e dell'intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna.

### **Definire l'innovazione degli interventi terapeutici: un documento dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)**

A cura del Dott. Dario Botti

Il dibattito sull'innovazione terapeutica è, virtualmente, un processo senza fine. Dal momento che documenti diversi scritti da Istituzioni Accademiche, Società Scientifiche e Agenzie Regolatorie sono frequentemente improntati su questo aspetto, trovare la giusta chiave di lettura diventa molto complesso e risulta difficile adattare definizioni generiche alla specificità d'intervento e alle diverse aree cliniche sottoposte a giudizio.

Ampio consenso sta comunque ottenendo, almeno in Italia, la definizione di "intervento innovativo", sia esso un farmaco o un dispositivo medico, che deve rispondere a tutti questi tre criteri:

- 1) Evidenza documentata almeno da un trial randomizzato controllato dove l'*end-point* primario è " clinicamente rilevante"; gli *end-point* sono considerati rilevanti se sono inclusi in liste predeterminate all'interno dell'area terapeutica d'interesse: possono essere utilizzati anche *end-point* surrogati, se sono considerati predittivi per gli *end-point* primari;
- 2) il trial deve dimostrare la superiorità dell'intervento e deve avere un livello statistico di significatività ( $p < 0.05$ );
- 3) il trial valutativo deve includere un gruppo di controllo trattato secondo la miglior pratica clinica, il tutto specificatamente documentato da autorevoli linee guida.

Questi tre punti sono stati individuati da una commissione "ad hoc" facente parte della SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera) e sono stati approvati formalmente dal Comitato Scientifico Nazionale della Società stessa.

In particolare, il documento è stato il risultato finale di un gruppo di lavoro che ha sviluppato ed ha dibattuto circa la posizione della Società come anello di congiunzione fra altre Società (*Italian Society of Pharmacologist, Italian Society of Health Technology Assessment, Italian Association of Medical Oncologists*).

Il vantaggio di identificare in questi tre punti base l'approccio ideale per studiare l'innovatività di un intervento può essere applicato sia ad un trattamento farmacologico che all'utilizzo di un dispositivo medico. Da un altro punto di vista il principale svantaggio sta nel dover richiedere un lavoro sistematico di *assessment* per l'individuazione degli *end-point* all'interno di aree terapeutiche differenti.

In una prima sessione relativa a 21 studi, il gruppo di lavoro ha convenuto che la maggioranza degli *end-point* è clinicamente rilevante; cosa che riflette l'autorevolezza delle riviste scientifiche da cui sono stati estratti. La definizione degli standard terapeutici per ogni

intervento è un punto critico: sarebbe opportuno che ogni studio indicasse esplicitamente le linee guida utilizzate per il gruppo di controllo; queste situazioni, non saltuarie, avvengono nel caso in cui si dimostra che l'intervento è superiore ad una terapia o pratica che non è più riconosciuta come la migliore possibile o come standard.

In questa strategia basata su tre criteri il problema è quindi rappresentato per esempio da quelle situazioni in cui un farmaco orale viene proposto in vece di una terapia parenterale ed è disponibile solamente un trial di non inferiorità. La rilevanza clinica di questi casi è ampiamente riconosciuta, ma riconoscere come innovativo un intervento solo sulla base di uno studio di non inferiorità rimane un nodo controverso; ciò avviene anche nei casi in cui si evidenzia una superiorità "post hoc" in un trial di non inferiorità.

Gli autori concludono che, in Italia il riconoscimento di innovatività da parte dell'Autorità Nazionale del Farmaco (AIFA) comporta molti vantaggi all'Industria, esentandola da uno sconto sul prezzo del 10% e accelerando l'inserimento del farmaco nei Prontuari Terapeutici Regionali.

**Parole chiave:** Innovazione, valutazione degli end-point, dispositivi medici

**Conflitto di interessi:** nessun dichiarato.

#### Riferimenti bibliografici

Adami S. et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. Int J Clin Pharm. 2012 Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s11096-012-9618-2.

### Regolamentazione dei dispositivi medici negli Stati Uniti e in Unione Europea

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'articolo pubblicato sulla sezione *Health Law, Ethics, and Human Rights* del NEJM pone a confronto i due sistemi regolatori, quello americano e quello europeo, per evidenziare le differenze dei sistemi di approvazione dei dispositivi medici. L'articolo nasce sulla scia della recente revoca di una ampiamente utilizzata protesi mammaria in silicone che era stata approvata solo in Europa.

Gli autori, tutti americani, evidenziano alcuni punti di importanti differenze: il mandato, la centralizzazione, le richieste, la trasparenza, i finanziamenti, l'accesso.

Per quanto concerne il primo aspetto, il mandato, viene sottolineato come l'FDA abbia ricevuto il mandato di provvedere una assicurazione ragionevole sulla sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici. Dovrebbe quindi, quando valuta un dispositivo ad alto rischio, considerare la gravità della patologia e le alternative disponibili. Di contro l'EMA è parte di una struttura commerciale che nasce come mezzo di ottimizzazione dei commerci e di coordinazione di produttori, standard di sicurezza e standard ambientali nell'ambito della Comunità Europea. In questo contesto, il ruolo principale è svolto dalle Autorità Competenti che sorvegliano la sicurezza dei dispositivi, anche se la composizione, i finanziamenti e le responsabilità variano molto tra i diversi Stati Membri. Questo aspetto può essere ricondotto alla centralizzazione. Infatti, il sistema europeo risulta decentrato articolandosi non solo in Autorità Competenti, ma anche in Organismi Notificati non governativi. Benché questi ultimi possono essere motivati a fornire un approccio prevedibile e efficiente che attrae gli utenti, potrebbero esserci incoerenze tra diversi Organismi Notificati nel processo di approvazione di dispositivi medici simili. Questo potrebbe spingere i produttori ad identificare la via più favorevole per ottenere la marcatura CE. Inoltre, si corre il rischio di un rallentamento nella raccolta ed analisi dei dati di sicurezza, nonché di non ottenere un numero di pazienti sufficientemente ampio a identificare potenziali rari ma pericolosi eventi avversi. In confronto, il sistema americano si basa su una coordinazione centralizzata che permette di utilizzare i dati *postmarketing* provenienti da una generazione precedente di dispositivi come base per le applicazioni successive e il disegno degli studi. Questo sistema fornisce anche liste di ricerca e database pubblici sugli eventi

avversi e i report *postmarketing*. Da qui nasce un inevitabile discorso di trasparenza in cui l'FDA prevede diversi meccanismi per rendere il processo decisionale accessibile. Inoltre, quando un dispositivo ad alto rischio viene approvato viene anche rilasciato un *Summary of Safety and Effectiveness Data* che fornisce la giustificazione dell'approvazione e discute gli eventi avversi. Gli autori contrappongono a questa metodologia quella europea in cui gli Organismi Notificati non hanno alcun obbligo di rendere pubblico il loro processo decisionale o le evidenze fornite dagli sponsor.

Considerando le richieste delle Agenzie Regolatorie per i dispositivi ad alto rischio, queste possono essere anche molto diverse. Differenze che sono meno stringenti per i dispositivi che non richiedono una applicazione *premarketing*.

Spostando l'attenzione sui finanziamenti emerge che negli Stati Uniti il costo degli utilizzatori incide per meno del 20% del *budget* per il processo di approvazione del dispositivo medico e l'amministrazione provvede alla restante parte. Questo sistema di finanziamento centralizzato da un lato è alla base dei ridotti finanziamenti, ad esempio per la sorveglianza *postmarketing*, dall'altro però promuove l'indipendenza dei regolatori. In Europa si evidenzia invece una situazione di disparità tra i diversi Stati. Comunque, sottolineano gli autori, il sistema degli Organismi Notificati è *for-profit*, con finanziamenti che derivano dai costi di revisione. Questo crea una dinamica in cui gli Organismi Notificati percepiscono i produttori come clienti e competono tra loro in termini economici.

Infine, per quanto attiene l'accessibilità, gli autori rilevano che i pazienti nella Comunità Europea hanno accesso ad alcune nuove e complesse tecnologie prima dei pazienti statunitensi. Il tempo per l'approvazione dei dispositivi a rischio basso o moderato, che costituiscono più del 95% dei dispositivi revisionati dall'FDA, è generalmente equivalente nei due sistemi. Le cose cambiano per i dispositivi ad alto rischio. Gli autori sottolineano che sebbene in Europa i pazienti accedono prima ad alcuni dispositivi, affrontano però il rischio che studi successivi non mostrino benefici o rilevino importanti problemi di sicurezza non valutati nella fase *premarketing*.

In conclusione gli autori affermano che entrambi i sistemi si trovano ad affrontare problematiche che richiedono un cambiamento politico. In America bisognerebbe focalizzare l'attenzione sui tempi di approvazione e sulle barriere regolatorie, mentre in Europa il sistema dovrebbe venire implementato da una migliore coordinazione e centralizzazione per assicurare una interpretazione costante delle direttive a livello degli Organismi Notificati e una assistenza delle Autorità Competenti nel monitorare la sicurezza dei dispositivi. Problemi chiave nell'Unione Europea restano quindi, secondo gli autori, la quasi totale mancanza di evidenze empiriche sulle performance del sistema e la mancanza dell'accesso pubblico ai dati di pre- e post-marketing.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dall'FDA Center for Devices and Radiological Health, un premio dall'Agency for Healthcare Research and Quality e dal premio Robert Wood Johnson Foundation Investigator Award in Health Policy Research.

**Parole chiave:** dispositivi medici, regolamentazione, Agenzie Regolatorie

#### Riferimento bibliografico

Kramer DB et al., Regulation of Medical Devices in the United States and European Union. N Engl J Med. 2012;366: 849-55.

### Prima valutazione nell'uomo di un microchip per la somministrazione di farmaci controllabile via wireless

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Nel 1999 è stato inventato un microchip, contenente singole dosi di farmaco in microserbatoi separati (Santini et al. *Nature* 1999; 397:335-338) ma tecnologicamente non adatto per essere usato nell'uomo. I problemi riscontrati riguardavano la messa a punto di: 1) una chiusura ermetica dei microserbatoi a temperatura ambiente per evitare la degradazione del farmaco; 2) un sistema sicuro di rilascio su comando del farmaco dal serbatoio 3) una procedura per riempimento in asepsi e liofilizzazione di dosi terapeutiche. Trovata una soluzione a questi problemi, si è visto che il microchip una volta impiantato era incapsulato da una membrana fibrosa di collagene con potenziali effetti sulla farmacocinetica (PK) del farmaco il cui assorbimento sistemico sarebbe stato rallentato dal superamento di questa membrana. Il frammento 1-34 dell'ormone paratiroideo umano o teriparatide [hPTH(1-34)] è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. La somministrazione continua di teriparatide promuove attività osteoclastica mentre quella intermittente o pulsatile stimola l'osteogenesi con aumento della massa e densità minerale ossea. Il farmaco dovendo essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 20-40 µg/die, presenta una ridotta compliance.

Scopo del presente studio è stata la valutazione di un dispositivo microchip, contenente piccole dosi di farmaco, impiantato per la prima volta sull'uomo e controllabile via wireless sulla banda di rete del Medical Implant Communications Service (MICS) al fine rilasciare farmaco a tempi prestabiliti. Obiettivo primario è stata la determinazione della PK di rilascio del hPTH(1-34) dal microchip, impiantato in pazienti con osteopenia o osteoporosi dopo sviluppo intorno a questo di una capsula fibrosa, e la misura di eventuali indicatori di tossicità. Obiettivo secondario è stata valutazione di: a) efficacia del farmaco rilasciato dal microchip basato su variazioni di valori di marcatori serici di osteogenesi; b) affidabilità e riproducibilità della dose rilasciata di ormone.

Questo studio clinico è stato condotto all'inizio del 2011 in Danimarca con il supporto del *Center for Clinical and Basic Research (CCBR)-Synarc*, da ricercatori della ditta MicroCHIPS, del *Massachusetts General Hospital* e del *Massachusetts Institute of Technology*. Sono state arruolate nello studio pazienti di sesso femminile in menopausa con osteoporosi, di età compresa fra i 65 e 70 anni, in buono stato di salute, con un indice di massa corporea tra 18,5 e 30,2 e con una normale funzione tiroidea. Lo stato di osteoporosi è stato determinato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia. Sono stati esclusi dallo studio soggetti in terapia con farmaci attivi sull'omeostasi ossea negli ultimi 6 mesi o affetti da patologie relative all'osso o al metabolismo del calcio. Il dispositivo è stato impiantato con procedura ambulatoriale, previa anestesia locale, nello spazio sottocutaneo al di sotto del girovita e mantenuto in sede per 8 settimane prima di attivarlo per il rilascio di farmaco. Questo periodo è servito per assicurare la formazione di una capsula fibrosa stabile intorno all'impianto. Il dispositivo era costituito da un sistema di programmazione e da due microchip, ciascuno contenenti 10 singole dosi (40 µg) di farmaco, sigillate singolarmente in piccole riserve delle dimensioni della punta di uno spillo. I piccoli serbatoi sono stati ricoperti da un sottile strato di platino e titanio, che si fonde in seguito ad applicazione di corrente elettrica, causando così il rilascio del farmaco. Il sistema di programmazione inserito nel dispositivo e gestito a distanza dal MICS via wireless, è stato disegnato per trasmettere, informazioni riguardanti la posologia, lo stato dell'impianto, la conferma di rilascio del farmaco e la carica della batteria. Il microchip ha rilasciato 19 dosi giornaliere di ormone dal giorno 57 al giorno 75 e l'ultima dose il giorno 84. Due dosi sottocutanee di teriparatide 20 µg (FORSTEO, Eli Lilly) ed altre due dosi da 40 µg sono stati iniettate sottocute rispettivamente nei giorni 91 e 96 e nei giorni 131 e 138 per stabilire eventuali differenze farmacocinetiche fra le due metodiche di somministrazione. L'impianto è stato rimosso il giorno 103.

La valutazione dei parametri farmacocinetici, di indicatori di tossicità (funzionalità epatica e renale e risposta immunitaria) e tollerabilità (questionario alle pazienti) dell'impianto ha dimostrato che il dispositivo è in grado di rilasciare il farmaco con un profilo farmacocinetico paragonabile a quello che si ottiene con somministrazioni multiple per via iniettiva ma con valori inferiori del coefficiente di variazione e un'efficacia maggiore nella stimolazione dell'osteogenesi (+143% di propeptide del Collagene di Tipo I dopo 14 giorni di terapia con l'impianto). Non sono state osservate reazioni avverse o sintomi di tossicità durante lo studio ed i pazienti hanno dichiarato che l'impianto non ha avuto effetti sulla qualità della vita. La

presenza della capsula fibrosa non determina effetti sul profilo farmacocinetico di rilascio del farmaco dal dispositivo e dal punto di vista istologico è paragonabile a quella osservata con altri impianti come il *pacemaker*.

In conclusione lo studio ha dimostrato che l'impiego di microchip per la somministrazione di farmaci controllabili via wireless offre diversi vantaggi quali: 1) personalizzazione della dose e quindi dei parametri farmacocinetici al fine di ottenere l'efficacia desiderata senza l'impiego di ripetute iniezioni; 2) inserzione dell'impianto direttamente o vicino ai tessuti dove occorre intervenire terapeuticamente, con conseguente riduzione degli effetti collaterali; 3) possibilità di inserire dei sensori così da rilasciare il farmaco in tempi e dosi opportuni per massimizzare l'efficacia; 4) ridotto rischio di sovra o sottodosaggio associato a completa *compliance* del paziente.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'invenzione avveniristica di questo nuovo sistema di rilascio basato su un microchip di dimensioni ridotte (13 mm di lunghezza e 5,4 mm di larghezza), controllabile via wireless da remoto, per superare la ridotta *compliance* dei pazienti di fronte a regimi terapeutici complicati ed assicurare un continuo controllo da parte del proprio medico in termini di dosaggio e funzionamento. Le pazienti hanno dichiarato che il dispositivo era comodo e sarebbero disponibili a riceverne un altro. Sebbene il dispositivo debba essere ancora perfezionato per contenere un numero maggiore di dosi, sicuramente questa importante innovazione tecnologica risulta essere di grande utilità nella cura di pazienti affetti da patologie croniche quali diabete ed osteoporosi dove è necessaria l'aderenza alla terapia.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori sono dipendenti o consulenti della ditta MicroCHIPS Inc. mentre altri sono possessori di brevetti relativi alla messa punto ed uso di microchip.

**Parole chiave:** vie di somministrazione, microchip, dispositivi medici.

#### Riferimento bibliografico

Farra R et al. First-in-Human Testing of a Wirelessly Controlled Drug Delivery Microchip. *Sci Transl Med*. 2012;4:122ra21.

Watson JT. Reengineering Device Translation Timelines *Sci Transl Med* 22 February 2012 4:122ed1.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Francesca Bedussi (Università Brescia) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino)

Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa)  
Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)  
Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)  
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)  
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)

Supervisione

Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

### Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

### Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



### **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

### **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.